

胃癌腹膜转移的机制研究进展综述

杨成¹, 游贤锋¹, 李浩艺¹, 聂宇帆¹, 许强^{2*}, 梁娜^{1*}

1. 遵义医科大学基础医学院组胚教研室, 中国 贵州 遵义 563000;

2. 遵义医科大学第二附属医院泌尿外科, 中国 贵州 遵义 563000

摘要: 胃癌腹膜转移是导致患者预后不良的关键因素, 其发生机制涉及多步骤、多因素的复杂生物学过程。近年来, 随着分子生物学和免疫学研究的深入, 肿瘤细胞脱落与侵袭、腹膜微环境适应与重塑、血管与淋巴管生成以及免疫逃逸等环节在GCPM中的作用逐渐明晰。本文系统综述了胃癌腹膜转移的核心机制, 重点探讨了信号通路异常、细胞外基质重塑及免疫抑制微环境在促进肿瘤细胞定植与生长中的关键作用。同时, 分析了现有研究存在的不足, 如机制间交互作用的复杂性及临床转化瓶颈。本文旨在为胃癌腹膜转移的早期诊断标志物筛选和靶向治疗策略开发提供理论依据, 并展望了基于多组学整合和免疫微环境调控的未来研究方向。

关键词: 胃癌; 腹膜转移; 分子机制; 肿瘤微环境; 免疫逃逸

Progress in the Mechanisms Underlying Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer

Cheng Yang ¹, Xianfeng You ¹, Haoyi Li ¹, Yufan Nie ¹, Qiang Xu ^{2*}, Na Liang ^{1*}

1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

2. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Abstract: Peritoneal metastasis of gastric cancer (GCPM) is a major determinant of poor prognosis in patients with gastric cancer. Its development is driven by a complex, multistep biological process involving numerous molecular and cellular factors. In recent years, advances in molecular biology and immunology have substantially improved our understanding of the roles of tumor cell detachment and invasion, adaptation and remodeling of the peritoneal microenvironment, angiogenesis and lymphangiogenesis, and immune evasion in the development of GCPM. This review systematically summarizes the key mechanisms underlying gastric cancer peritoneal metastasis, with a particular focus on the critical roles of aberrant signaling pathways, extracellular matrix remodeling, and the immunosuppressive tumor microenvironment in promoting tumor cell implantation and metastatic growth. Furthermore, current limitations in this field, including the complexity of interactions among metastatic mechanisms and challenges in clinical translation, are discussed. This review aims to provide a theoretical basis for

*基金项目: 遵义医科大学未来教学名师培养计划。

作者简介: 第一作者, 杨成, 遵义医科大学临床专业在读学生。通讯作者: 梁娜, 遵义医科大学, 副教授, 硕士, 研究方向: 胃癌。许强: 遵义医科大学第二附属医院, 副主任医师, 本科, 研究方向: 肿瘤。

the identification of early diagnostic biomarkers and the development of targeted therapeutic strategies for gastric cancer peritoneal metastasis, while highlighting future research directions based on multi-omics integration and modulation of the immune microenvironment.

Keywords: gastric cancer; peritoneal metastasis; molecular mechanisms; tumor microenvironment; immune evasion

1 引言

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率均居高不下，严重威胁人类健康。腹膜转移是胃癌最严重的并发症之一，也是导致患者死亡的主要原因。据统计，在初诊时，约15%-20%的胃癌患者已处于T4或T4b期，而在接受潜在根治性手术的患者中，仍有5%-20%会发生同步或异时性腹膜转移[1]。腹膜转移的发生率约为10%-20%，一旦发生，患者预后极差，未接受有效治疗时，中位生存期通常较短[2]。事实上，腹膜转移是晚期胃癌患者死亡的重要原因之一[1]。因此，深入理解胃癌腹膜转移的机制，对于改善患者预后具有重要的临床意义。

腹膜转移的形成是一个动态、多步骤的复杂病理生理过程，涉及肿瘤细胞从原发灶脱落、在腹腔内播散、黏附于腹膜间皮细胞，并最终在腹膜微环境中增殖形成转移灶[3]。这一过程受到多种分子和细胞机制的精密调控。近年来，研究揭示了上皮-间充质转化（EMT）在肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力中发挥关键作用，而腹膜间皮细胞的损伤则为肿瘤细胞的黏附和种植提供了“土壤”[4]。此外，免疫细胞功能失调，如肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）的极化，也通过分泌外泌体等方式促进肿瘤的进展和化疗耐药[5]。这些发现表明，胃癌腹膜转移并非单纯的肿瘤细胞播散，而是肿瘤细胞与腹膜微环境相互作用的结果。

当前，针对胃癌腹膜转移的治疗手段十分有限，传统的全身化疗和手术效果均不理想，患者的中位生存期仅为1年左右[6]。尽管以细胞减灭术（CRS）联合腹腔热灌注化疗（HIPEC）为代表的

局部强化治疗在部分患者中显示出生存获益，但其应用仍存在争议，且伴随较高的并发症发生率[7]。因此，深入解析腹膜转移的分子机制，对于开发新的治疗策略，如靶向药物和免疫疗法，具有迫切的临床需求。例如，针对弥漫型胃癌中常见的受体酪氨酸激酶（RTK）基因扩增，如Met和FGFR2，其下游信号分子SHP2和PLEKHA5已被证实是潜在的治疗靶点[8,9]。

本文将从肿瘤细胞行为、微环境调控、信号传导和免疫机制四个维度，系统总结胃癌腹膜转移的研究进展。通过梳理近年来在分子和细胞水平上的关键发现，旨在为理解这一复杂病理过程提供全面的视角，并为开发更有效的诊断标志物和治疗靶点奠定理论基础。

2 肿瘤细胞脱落与侵袭机制

2.1 上皮-间充质转化（EMT）的驱动作用

上皮-间充质转化（EMT）是胃癌细胞获得迁移和侵袭能力的关键过程，也是腹膜转移的起始步骤。在此过程中，肿瘤细胞的特征发生显著改变，典型表现为上皮标志物如E-钙黏蛋白（E-cadherin）的表达下调，而间充质标志物如N-钙黏蛋白（N-cadherin）和波形蛋白（Vimentin）的表达上调，从而增强细胞的运动性和侵袭能力[10,11]。转录因子如Snail、Twist和ZEB1在EMT的调控中扮演核心角色。例如，Snail作为关键的转录抑制因子，可直接结合E-钙黏蛋白基因启动子，抑制其转录，从而启动EMT程序[12]。研究表明，Snail与癌症干细胞标志物CD133的联合高表达与胃癌患者的腹膜复发风险显著相关，是预测腹膜复发和不良预后的独立因素[13]。此外，多种信号通路可协同激活

EMT程序。转化生长因子- β (TGF- β) 是诱导EMT的关键因子, 它不仅能直接激活下游信号, 还能通过诱导肿瘤微环境因子的改变, 如上调表皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(VEGF), 并下调Dickkopf-1 (DKK1), 从而激活PI3K/AKT和Wnt/ β -catenin等通路, 协同促进胃癌细胞的EMT进程[14,15]。Wnt/ β -catenin通路的激活同样至关重要, 研究证实TGF- β 1可通过正性调节Wnt3a/ β -catenin信号通路来调节胃癌细胞的EMT过程[16]。这些复杂的分子网络共同驱动了胃癌细胞从原发灶脱落, 为后续的腹腔播散奠定了基础。

2.2 细胞外基质降解与侵袭前沿形成

在完成EMT并获得迁移能力后, 胃癌细胞需要突破细胞外基质(ECM)的屏障才能成功侵入腹腔。这一过程依赖于肿瘤细胞分泌多种蛋白水解酶, 其中基质金属蛋白酶(MMPs)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)系统起着关键作用。胃癌细胞分泌的MMP-2和MMP-9能够有效降解基底膜和间质中的胶原蛋白等成分, 为细胞的侵袭开辟通道[17]。特别是, MMP-14(也称为MT1-MMP)在胃癌组织中表达显著高于正常腹膜组织, 被认为是术中荧光成像诊断腹膜转移的潜在靶点, 其高表达与患者的不良预后独立相关[17]。同时, 肿瘤细胞表面的整合素受体, 如 α 5 β 1和 α v β 3, 与ECM中的纤连蛋白、层粘连蛋白等配体结合, 介导细胞在腹膜表面的黏附和定向迁移, 这是形成腹膜转移灶的关键步骤。此外, 侵袭前沿的形成并非肿瘤细胞的单打独斗, 而是与肿瘤微环境中的基质细胞, 特别是肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)密切相互作用的结果。CAF可通过分泌TGF- β 1等因子, 不仅促进肿瘤细胞的EMT, 还能加剧ECM的降解和重塑, 形成有利于肿瘤播散的微环境。例如, CAFs中高表达的FERMT2基因可通过形成正反馈环路, 驱动TGF- β 1的分泌, 进而增强胃癌细胞的迁移、侵袭和失巢凋亡抵抗能力, 共同促进腹膜播散[18]。这种肿瘤细胞与基质细胞之间的协同作用, 共同塑造了有利于腹膜转移的侵袭前沿。

3 腹膜微环境的适应与重塑

3.1 腹膜间皮细胞的损伤与转化

在胃癌细胞到达腹膜之前, 腹腔内存在的炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等, 可诱导腹膜间皮细胞发生间皮-间充质转化(MMT)。这一过程导致间皮细胞丧失其原有的上皮表型和屏障功能, 转而获得间充质细胞的特征, 并释放大量促纤维化因子[19]。受损的间皮细胞发生脱落, 暴露出其下的基底膜, 该基底膜富含胶原蛋白和玻连蛋白等细胞外基质成分, 这些成分能够为到达的肿瘤细胞提供锚定位点, 促进其黏附和增殖[20]。此外, 发生MMT的间皮细胞还可分泌多种趋化因子, 如CXCL12和CCL2, 这些因子不仅能够招募游离的胃癌细胞向腹膜趋化, 还能通过激活成纤维细胞等方式促进腹膜纤维化, 从而在肿瘤细胞定植前就构建出一个有利于转移的“转移前龕”微环境[21,22]。

3.2 腹水微环境的组成与功能

恶性腹水是胃癌腹膜转移的典型特征, 其构成了一个复杂的液体微环境, 富含多种可溶性因子, 对肿瘤细胞的存活和生长至关重要。腹水中高浓度的转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)和肝细胞生长因子(HGF)等, 能够直接作用于肿瘤细胞, 促进其增殖、迁移和侵袭。同时, 腹水中存在的肿瘤细胞并非以单个细胞形式存在, 而是常聚集成团, 形成肿瘤细胞簇。这些细胞簇通过细胞表面的黏附分子, 如CD44和E-钙黏蛋白, 维持结构的稳定性, 这种聚集状态不仅提高了肿瘤细胞在腹腔内播散的效率, 还能保护其免受失巢凋亡(anoikis)的影响[23]。此外, 腹水环境通常处于低氧状态, 这种低氧条件会激活肿瘤细胞内的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路。HIF-1 α 的激活会上调肿瘤细胞的糖酵解能力, 使其即使在低氧环境下也能高效产生能量, 同时还会上调抗凋亡蛋白如Bcl-2的表达, 从而增强转移灶对化疗药物的耐药性[24,25]。因此, 腹水微环境不仅为肿瘤细胞提供了生存和增殖所需的营养和生长因子, 还通过

物理保护和代谢重塑等方式，赋予了转移灶更强的适应性和治疗抵抗性。

3.3 脂肪组织与肿瘤细胞的协同作用

大网膜是胃癌腹膜转移最常见的部位，这与其富含的脂肪组织密切相关。大网膜中的脂肪细胞并非被动的旁观者，而是通过与肿瘤细胞的相互作用，积极地重塑腹膜微环境。脂肪细胞可以分泌多种脂肪因子，如脂联素和瘦素，这些因子能够直接作用于胃癌细胞，促进其能量代谢和增殖[26]。更重要的是，脂肪细胞通过释放游离脂肪酸，为肿瘤细胞提供了一种额外的能量来源。肿瘤细胞可以摄取这些脂肪酸，并激活细胞内的脂肪酸氧化途径，通过 β -氧化产生大量ATP，从而为转移灶的快速生长提供充足的能量支持[27]。除了提供能量，脂肪细胞来源的细胞因子，如白细胞介素-6（IL-6）和单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1），还能在局部诱导炎症反应。这些炎症因子可以招募免疫细胞，如巨噬细胞，并促进其向M2型（肿瘤相关巨噬细胞）极化，从而形成一个免疫抑制性的微环境，进一步促进肿瘤的进展和免疫逃逸。这种脂肪细胞与肿瘤细胞之间的协同作用，使得大网膜成为了一个高度有利于胃癌腹膜转移的“肥沃土壤”。

4 血管生成与淋巴管生成在转移中的作用

4.1 新生血管的形成与调控

胃癌腹膜转移灶的建立与维持高度依赖于新生血管的形成，这些血管为快速增殖的肿瘤细胞提供必需的氧气和营养。在这一过程中，血管内皮生长因子-A（VEGF-A）与其受体VEGFR-2构成的信号轴被认为是驱动血管生成的最关键通路[28]。肿瘤细胞及肿瘤微环境中的基质细胞，特别是肿瘤相关巨噬细胞（TAMs），通过分泌多种促血管生成因子来协同促进这一过程。TAMs不仅直接分泌VEGF-A，还能释放成纤维细胞生长因子-2（FGF-2）、血小板衍生生长因子（PDGF）以及血管生成素-2（Angiopoietin-2）等因子，这些因子与VEGF-A协同作用，共同构建一个复杂的促血管生

成网络[29,30]。例如，Angiopoietin-2在血管重塑的早期阶段发挥作用，使血管对VEGF等刺激更加敏感，从而促进新生血管的萌芽和生长[31]。然而，在肿瘤微环境中快速形成的新生血管往往结构异常、不成熟，表现为血管壁通透性增高、周细胞覆盖不足以及基底膜不完整。这种不成熟的肿瘤血管不仅无法有效输送血液，反而因其高通透性导致血浆成分大量外渗，加剧了恶性腹水的形成。同时，通透性增高的血管也为肿瘤细胞进入血液循环提供了便利通道，促进了肿瘤细胞的外渗和远处播散，从而形成了一个促进肿瘤进展和转移的恶性循环。

4.2 淋巴管生成与腹腔播散的关联

腹膜淋巴管网络是胃癌细胞从腹腔进入全身循环系统的重要通道，其在腹膜转移的播散过程中扮演着关键角色。肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子-C（VEGF-C）和血管内皮生长因子-D（VEGF-D）与淋巴管内皮细胞上的受体VEGFR-3结合，是诱导肿瘤周围淋巴管生成的核心分子机制[32]。这种新生淋巴管为肿瘤细胞提供了进入淋巴系统的“门户”，使其能够通过淋巴管播散至区域淋巴结，这也是胃癌淋巴结转移的重要途径之一。研究显示，胃癌组织中VEGF-C的高表达与淋巴管密度（LVD）的增加以及淋巴结转移的发生密切相关[33]。此外，肿瘤微环境中的淋巴管不仅是物理通道，其内部的免疫细胞功能也受到显著影响。例如，淋巴管中的树突状细胞（DCs）在肿瘤抗原呈递和激活抗肿瘤免疫反应中起关键作用，但在肿瘤微环境中，其功能可能被抑制，从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸。值得注意的是，最新研究发现淋巴管生成与腹膜纤维化过程存在交叉调控。例如，半乳糖凝集素-1（Galectin-1）在胃癌组织中高表达，可通过诱导腹膜间皮细胞发生间皮-间充质转化（MMT）和促进腹膜胶原沉积，为肿瘤细胞的附着和生长创造“土壤”[34,35]。这种纤维化微环境与新生淋巴管网络共同作用，不仅为转移灶提供了结构支持，还可能通过改变组织张力和细胞外基质成分，进一步促进转移灶的稳定化和持续生长。

5 免疫逃逸机制与微环境免疫抑制

5.1 免疫检查点分子的上调与功能抑制

在胃癌腹膜转移灶中，肿瘤细胞通过上调免疫检查点分子，与浸润的免疫细胞相互作用，从而诱导T细胞功能耗竭，实现免疫逃逸。程序性死亡配体1（PD-L1）在腹膜转移的肿瘤细胞中呈现高表达，其与浸润T细胞表面的程序性死亡受体1（PD-1）结合后，能够有效抑制T细胞的增殖和细胞毒性，导致T细胞进入耗竭状态[36]。研究显示，在胃癌腹膜转移患者的恶性腹水中，T细胞普遍高表达多种免疫检查点受体，包括PD-1、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域3（TIM-3）以及淋巴细胞活化基因3（LAG-3），呈现出终末耗竭的表型（Eomes高表达/T-bet低表达）[37]。此外，恶性腹水中可溶性免疫检查点分子如s4-1BB和TGF- β 1的水平也显著升高，进一步加剧了局部的免疫抑制状态[38]。尽管靶向PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂在部分胃癌患者中显示出临床疗效，但腹膜转移灶独特的免疫抑制微环境被认为是导致其耐药的重要原因之一[39]。例如，结肠癌腹膜转移模型的研究表明，肿瘤细胞诱导大量免疫抑制性M2样巨噬细胞浸润，并上调多种免疫检查点，共同形成了一个高度血管化和免疫抑制的微环境，从而对PD-1单药治疗产生抵抗[40]。因此，深入理解腹膜转移灶中免疫检查点网络的复杂性，对于开发更有效的联合免疫治疗策略至关重要。

5.2 肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）的极化与功能

肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是胃癌腹膜转移微环境中最丰富的免疫细胞群体之一，其功能极化状态在免疫抑制中扮演核心角色。在腹膜转移灶中，TAMs主要表现为M2型极化，这种促肿瘤表型的巨噬细胞通过分泌大量的免疫抑制性细胞因子和酶类，如白细胞介素-10（IL-10）、转化生长因子- β （TGF- β ）和精氨酸酶1，来直接抑制T细胞和自然杀伤（NK）细胞的抗肿瘤功能[41]。研究进一步揭示，恶性腹水中的TAMs经历了一个

从组织蛋白酶高表达（CTShigh）向补体1q高表达（C1Qhigh）的连续谱系转变，其中终末分化的C1Qhigh TAMs通过激活C1q介导的补体通路，显著上调肿瘤细胞上PD-L1和NECTIN2的表达，从而驱动肿瘤细胞的免疫逃逸和过度增殖[42]。除了直接的免疫抑制作用，M2型TAMs还能通过产生血管内皮生长因子（VEGF）和基质金属蛋白酶（MMPs），促进肿瘤血管生成和细胞外基质重塑，为转移灶的生长提供必要的营养和结构支持[43]。鉴于CSF-1受体信号通路是调控TAMs极化的关键节点，研究表明，抑制该通路能够逆转免疫抑制状态并增强抗肿瘤免疫[44]。因此，靶向TAMs的极化或功能，例如通过CSF-1R抑制剂或p38抑制剂联合IL-33治疗，为重塑腹膜转移微环境、克服免疫抑制提供了新的治疗思路[44]。

5.3 调节性T细胞（Tregs）和髓源抑制细胞（MDSCs）的募集

胃癌腹膜微环境通过分泌特定的趋化因子，大量招募调节性T细胞（Tregs）和髓源抑制细胞（MDSCs），共同构建一个强大的免疫抑制网络。研究表明，腹膜转移灶中Tregs的浸润显著增加，其募集主要依赖于肿瘤微环境分泌的趋化因子如CCL22和CCL28[45]。这些Tregs通过多种机制抑制效应T细胞的增殖和功能，包括消耗局部IL-2、分泌抑制性细胞因子以及直接细胞接触依赖的抑制。同时，MDSCs在腹水和腹膜转移组织中大量积累，它们通过产生活性氧（ROS）、消耗微环境中精氨酸的精氨酸酶以及诱导型一氧化氮合酶（iNOS），多途径地抑制T细胞的活化和功能[46]。此外，在胃癌腹膜转移的免疫治疗耐药机制中，由SPP1+ TAMs和THBS2+基质癌症相关成纤维细胞（mCAFs）构成的“基质-髓系”生态位，通过补体C3-C3AR1轴促进了腹膜特异性组织驻留巨噬细胞向SPP1+ TAMs的转化，并与Tregs和MDSCs的募集形成协同，共同阻碍了自然免疫清除和免疫检查点抑制剂的疗效[47]。这种复杂的免疫抑制网络是导致胃癌腹膜转移患者对免疫治疗反应不佳的关键原因。

6 结论

胃癌腹膜转移的机制研究已从单一分子事件走向网络化、系统化的整合认知。现有证据清晰地表明,这一过程绝非肿瘤细胞单方面的侵袭行为,而是癌细胞与腹膜微环境之间持续、双向的恶性互动。从上皮-间充质转化启动的细胞形态重塑,到细胞外基质降解提供的物理通道,再到间皮细胞损伤、腹水成分改变及脂肪细胞代谢支持所构筑的“肥沃土壤”,每一步都体现了肿瘤微环境对转移行为的主动驯化和赋能。

需要注意的是,不同研究在具体分子通路的权重上存在分歧:部分研究强调EMT转录因子(如Snail、Twist)的核心驱动作用,而另一些则聚焦于间皮-间充质转化对腹膜屏障的破坏。这种分歧并非矛盾,而是揭示了胃癌腹膜转移的异质性——不同亚型的胃癌可能依赖不同的关键通路,且同一患者在不同转移阶段的主导机制也可能发生转换。因此,未来的研究必须整合单细胞转录组、空间转录组及蛋白质组学等多组学数据,以动态追踪这些机制在时空维度上的交叉调控,避免将某一孤立通路视为普适性靶点。

在治疗策略层面,当前针对单一靶点(如抗VEGF或抗PD-1)的临床获益有限,这从反面印证了腹膜转移是多靶点、多环节的协同失控。基于对微环境重塑的深入理解,未来的治疗方向应转向“环境干预”而非单纯的“肿瘤杀伤”。例如,联合应用间皮保护剂、脂肪细胞代谢调节剂与免疫检查点抑制剂,或结合腹腔热灌注化疗与抗纤维化药物,可能更有效地阻断转移生态位的建立。同时,免疫逃逸机制中的PD-L1上调、肿瘤相关巨噬细胞M2型极化及调节性T细胞募集,构成了一个相互强化的抑制环路,需通过联合免疫调节(如靶向CSF-1R或CCR4)来拆解这一网络。

综上所述,胃癌腹膜转移的研究正从描述性机制向可干预性靶点转化。未来的突破点在于:第一,建立基于液体活检(如腹水ctDNA、外泌体)的动态监测体系,以实现机制切换的早期预警;第二,开发针对腹膜微环境的多靶点联合方案,并设

计分层临床试验验证其协同效应;第三,推动跨学科合作,将肿瘤生物学、免疫学与材料科学(如缓释载药系统)相结合,提升腹腔局部治疗的精准性。唯有如此,才能将基础研究的复杂性转化为临床实践的确定性,真正改善胃癌腹膜转移患者的长期预后。

参考文献

- [1] Di Giorgio A, Gerardi C, Abatini C, et al. Prophylactic surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC CO2) versus standard surgery for gastric carcinoma at high risk of peritoneal carcinomatosis: short and long-term outcomes (GOETH STUDY)-a collaborative randomized controlled trial by ACOI, FONDAZIONE AIOM, SIC, SICE, and SICO[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 969-980.
- [2] 朱思颖,赵红.胃癌腹膜转移防治进展[J].*临床荟萃*,2020,35(12):1142-1147.
- [3] 赵宏伟,刘宏斌,李文惠.胃癌腹膜转移机理研究现状[J].*现代肿瘤医学*,2009,17(5):978-981.
- [4] 胡祥.胃癌的腹膜转移及其对策[J].*中华胃肠外科杂志*,2007,10(5):417-419.
- [5] Yu D, Chang Z, Liu X, et al. Macrophage-derived exosomes regulate gastric cancer cell oxaliplatin resistance by wrapping circ 0008253[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(6): 705-717.
- [6] 薛侃.腹膜转移——胃癌诊治的难点[J].*癌症康复*,2023(2):19-20.
- [7] Eftimie MA, Potlog G, Alexandrescu ST. Surgical Options for Peritoneal Surface Metastases from Digestive Malignancies-A Comprehensive Review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(2): 255-276.
- [8] Nagamura Y, Miyazaki M, Nagano Y, et al. SHP2 as a Potential Therapeutic Target in Diffuse-Type Gastric Carcinoma Addicted to Receptor Tyrosine Kinase Signaling[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4309-4323.
- [9] Nagamura Y, Miyazaki M, Nagano Y, et al. PLEKHA5 regulates the survival and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells with Met gene amplification[J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(3): 25-38.
- [10] 刘骏强,徐岷.上皮-间充质转化在胃癌中的研究进展[J].*癌*

- 症进展,2019,17(18):2124-2127.
- [11]李晓梅,魏育才,唐富天,等.上皮-间充质转化与能量代谢对胃癌转移的影响[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(1):67-71.
- [12]姜蕊,赵春明,宋美娟,等.RNA干扰抑制Snail表达对于胃癌细胞上皮间充质转化以及体外侵袭的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2010,19(5):483-487.
- [13] Kim J, Shin K, Lee SH, Kim IH. Slug and CD133 expression are associated with peritoneal carcinomatosis and survival in gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(4): 1326-1337.
- [14]徐群芳,谈文龙,赵锐.转化生长因子 β 诱导肿瘤微环境改变促进胃癌NCI-N87细胞上皮间充质转化[J].国际药学研究杂志,2014(6):686-692.
- [15]Zhang F, Yan Y, Cao X, et al. TGF- β -driven LIF expression influences neutrophil extracellular traps (NETs) and contributes to peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(3): 218-230.
- [16]解刚强,范永刚,王伟,等.转化生长因子- β 1通过诱导Wnt信号通路调节胃癌细胞上皮-间充质转化[J].中华实验外科杂志,2018,35(11):2079-2081.
- [17]Ogawa S, Kubo H, Murayama Y, et al. Matrix metalloprotease-14 is a target enzyme for detecting peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021, 35: 102420-102427.
- [18]He C, Zhou Z, Ye J, et al. TGF- β /FERMT2/COL6A1 Reciprocal Loop Drives Tumor-Stroma Crosstalk and Promotes Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(13): 5859-5873.
- [19]吕志栋,孔滨,刘相萍,等.转化生长因子 β 1对间皮细胞上皮-间质表型转化的调控及对胃癌腹膜转移的影响[J].中华胃肠外科杂志,2015(1):54-57.
- [20]王静远,王小娟,章程,等.腹腔微环境与胃癌腹膜转移关系的研究进展[J].中华消化外科杂志,2020,19(9):1004-1008.
- [21]陆瑞祺,俞继卫,姜波健.趋化因子及其受体与胃癌的关系[J].中国普外基础与临床杂志,2010,17(6):627-632.
- [22] Miyamoto S, Nagano Y, Miyazaki M, et al. Integrin α 5 mediates cancer cell-fibroblast adhesion and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma[J]. Cancer Lett, 2022, 526: 335-345.
- [23] Suzuki H, Goto N, Tanaka T, et al. Development of a Novel Anti-CD44 Variant 8 Monoclonal Antibody C44Mab-94 against Gastric Carcinomas[J]. Antibodies (Basel), 2023, 12(3): 45-61.
- [24]杨建桥,姜可伟,王杉.免疫治疗在胃癌腹膜转移中的应用和挑战[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(5):557-563.
- [25] Arjunan A, Venkatraman G, Joseph LD. Mitochondrial homeostasis and their impact on gastric carcinoma[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2025, 186: 106827-106838.
- [26] Li LM, Feng LY, Liu CC, et al. Can visceral fat parameters based on computed tomography be used to predict occult peritoneal metastasis in gastric cancer? [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(15): 2310-2321.
- [27] Ortiz N, Delgado-Carazo JC, Diaz C. Importance of Mevalonate Pathway Lipids on the Growth and Survival of Primary and Metastatic Gastric Carcinoma Cells[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2021, 14: 217-228.
- [28]王官成.VEGF在肿瘤血管及淋巴管生成中的研究[J].中国现代普通外科进展,2013,16(3):240-243,252.
- [29]刘贤忠,张丽婷,童卫泉,等.肿瘤相关巨噬细胞在血管生成和淋巴管生成中的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(2):280-283.
- [30] Kang D, Kim IH. Molecular Mechanisms and Potential Rationale of Immunotherapy in Peritoneal Metastasis of Advanced Gastric Cancer[J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1376-1392.
- [31]青晓艳,徐义全,刘定义,等.促血管生成素家族在恶性肿瘤间质微血管和淋巴管生成中的作用[J].中华临床医师杂志(电子版),2013(15):7096-7098.
- [32]李鹏(综述),申翼(审校).肿瘤的淋巴管生成和淋巴血管重塑[J].医学研究生学报,2015(6):646-649.
- [33]王仰坤,代爱军,杨成轩,等.胃癌组织淋巴管和血管生成与增殖细胞关系的研究[J].实用肿瘤学杂志,2009,23(4):332-335,393.
- [34] Shen X, Liu H, Zhou H, et al. Galectin-1 promotes gastric cancer peritoneal metastasis through peritoneal fibrosis[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 559-571.
- [35] Huang C, Jiang Z, Shen X, et al. Gastric cancer-secreted galectin-1 promotes peritoneal mesothelial-mesenchymal

- p>transition to prime peritoneal metastasis soil[J]. iScience, 2026, 29(6): 115908-115927.
- [36] Chen XJ, Wei CZ, Lin J, et al. Prognostic Significance of PD-L1 Expression in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis[J]. Biomedicines, 2023, 11(7): 2003-2014.
- [37] Kim H, Kwon M, Lee SK, et al. Distinct Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis[J]. J Gastric Cancer, 2025, 25(4): 605-620.
- [38] Idiz UO, Mutlu I, Barut Y, et al. Immunological Insights into Peritoneal Carcinomatosis for Gastrointestinal Malignancies: The Role of Soluble Factors in Malignant Ascites[J]. Biomedicines, 2026, 14(5): 1141-1153.
- [39] Lewis CR, Dadgar N, Yellin SA, et al. Regional Immunotherapy for Peritoneal Carcinomatosis in Gastroesophageal Cancer: Emerging Strategies to Re-Condition a Maladaptive Tumor Environment[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20): 5107-5122.
- [40] Lee SJ, Yang H, Kim WR, et al. STING activation normalizes the intraperitoneal vascular-immune microenvironment and suppresses peritoneal carcinomatosis of colon cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002195-e002208.
- [41] Takahashi K, Kurashina K, Yamaguchi H, et al. Altered intraperitoneal immune microenvironment in patients with peritoneal metastases from gastric cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 969468-969477.
- [42] Li Y, Jiang L, Chen Y, et al. Specific lineage transition of tumor-associated macrophages elicits immune evasion of ascitic tumor cells in gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. Gastric Cancer, 2024, 27(3): 519-538.
- [43] Wang Y, Ma C, Li X, et al. Unraveling the role of M2 TAMs in ovarian cancer dynamics: a systematic review[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 623-642.
- [44] Che K, Luo Y, Song X, et al. Macrophages reprogramming improves immunotherapy of IL-33 in peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(2): 251-266.
- [45] Zhao J, Ji C, Sun J, et al. Hyaluronic acid-CD44 signaling defines therapeutic resistance and immunosuppressive microenvironment in peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2026, 14(3): e014179-e014197.
- [46] Wang Y, Guo T, Xing X, et al. The accumulation of myeloid-derived suppressor cells participates in abdominal infection-induced tumor progression through the PD-L1/PD-1 axis[J]. Mol Oncol, 2025, 19(5): 1532-1545.
- [47] Li Y, Zheng Y, Huang J, et al. CAF-macrophage crosstalk in tumour microenvironments governs the response to immune checkpoint blockade in gastric cancer peritoneal metastases[J]. Gut, 2025, 74(3): 350-363.

